

## エラジタンニン類の化学合成

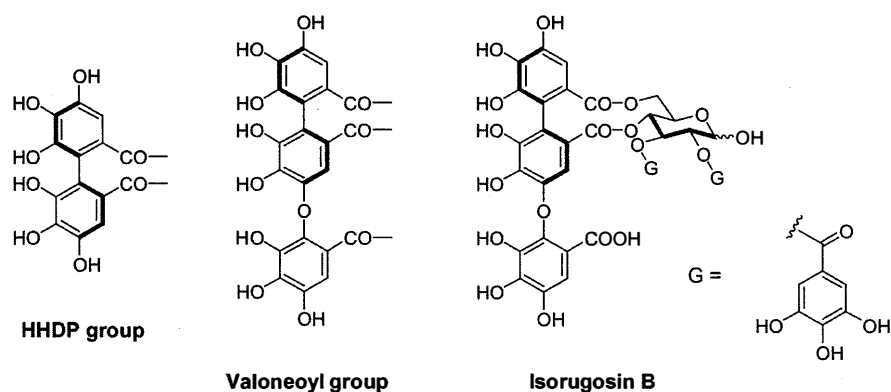
研究代表者 理工学研究部 (工学) 阿部 仁

### (1) 研究の背景と目的

エラジタンニンは、多くの薬用植物に含まれる分子量 500-4000 のポリフェノールの一種である。一般に、エラジタンニンは脂質過酸化抑制作用をはじめとして、顕著な抗酸化作用を示すが、*in vitro*, *in vivo* での種々の実験系により証明されている。ポリフェノールの抗酸化作用は、酸化ストレスと関連づけられる癌、動脈硬化、および白内障のような生活習慣病の予防につながることが期待されており、赤ワイン、ココアおよびチョコレートなどの、タンニンを含む嗜好品や食品の抗酸化作用と疾病との研究が高い関心を集めている。しかしながら、タンニンは、天然からの供給量が少ないものもあり、合成的手法による供給が求められている。

タンニンは、構造的特徴から縮合型タンニンと加水分解性タンニンに大別されており、加水分解性タンニンは、gallotannin や ellagitannin などのサブタイプに分類される。Ellagitannin 類は、抗酸化作用だけでなく、抗腫瘍作用を有するものも報告されており、構造的には、特徴的な軸不斉ビフェニル構造を有する hexahydroxydiphenoyl (HHDP) 基、あるいは valoneoyl 基を持つことから、化学合成の面でも注目を集めている。今回、本プロジェクトでは、valoneoyl 基を有するより複雑な ellagitannin 類の一つである isorugosin B の合成を目指した。(Figure 1)

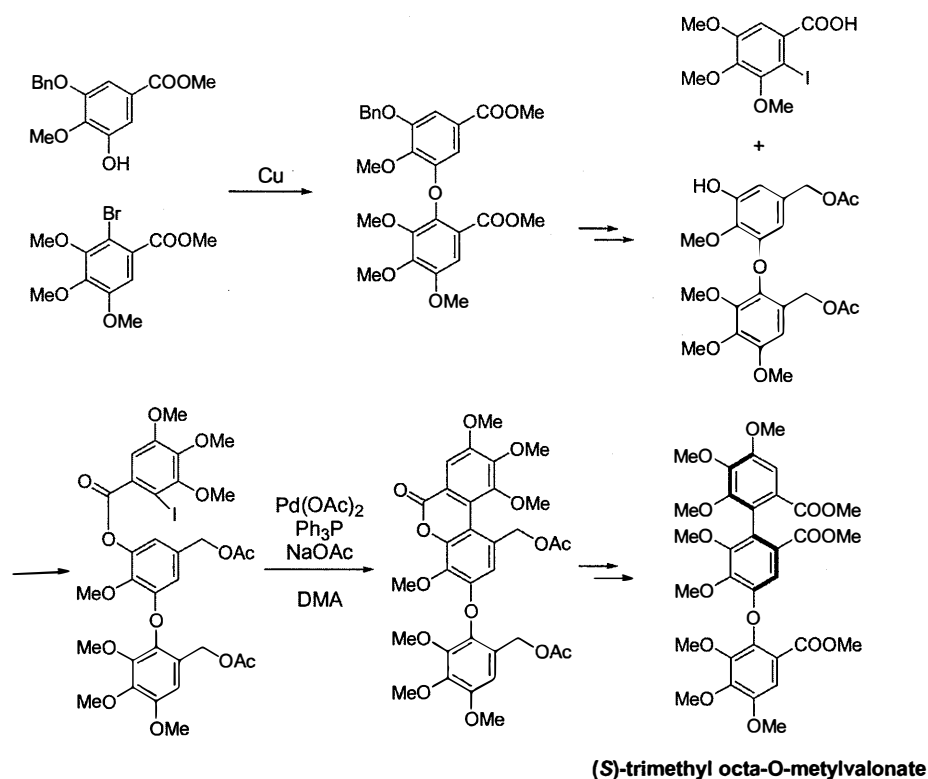
Figure 1. Structure of HHDP group, valoneoyl group, and isorugosin B.



一方、すでに我々は、valoneoyl 誘導体である trimethyl octa-*O*-methylvalonate の不斉合成を達成している。(Scheme 1)

Isorugosin B を合成する際には、valoneoyl 部の糖への結合、および脱メチル化について検討が必要であるため、この問題を解決すべく本研究に取り組んだ。

### Scheme 1. Asymmetric construction of valoneoyl group



### (2) 研究成果

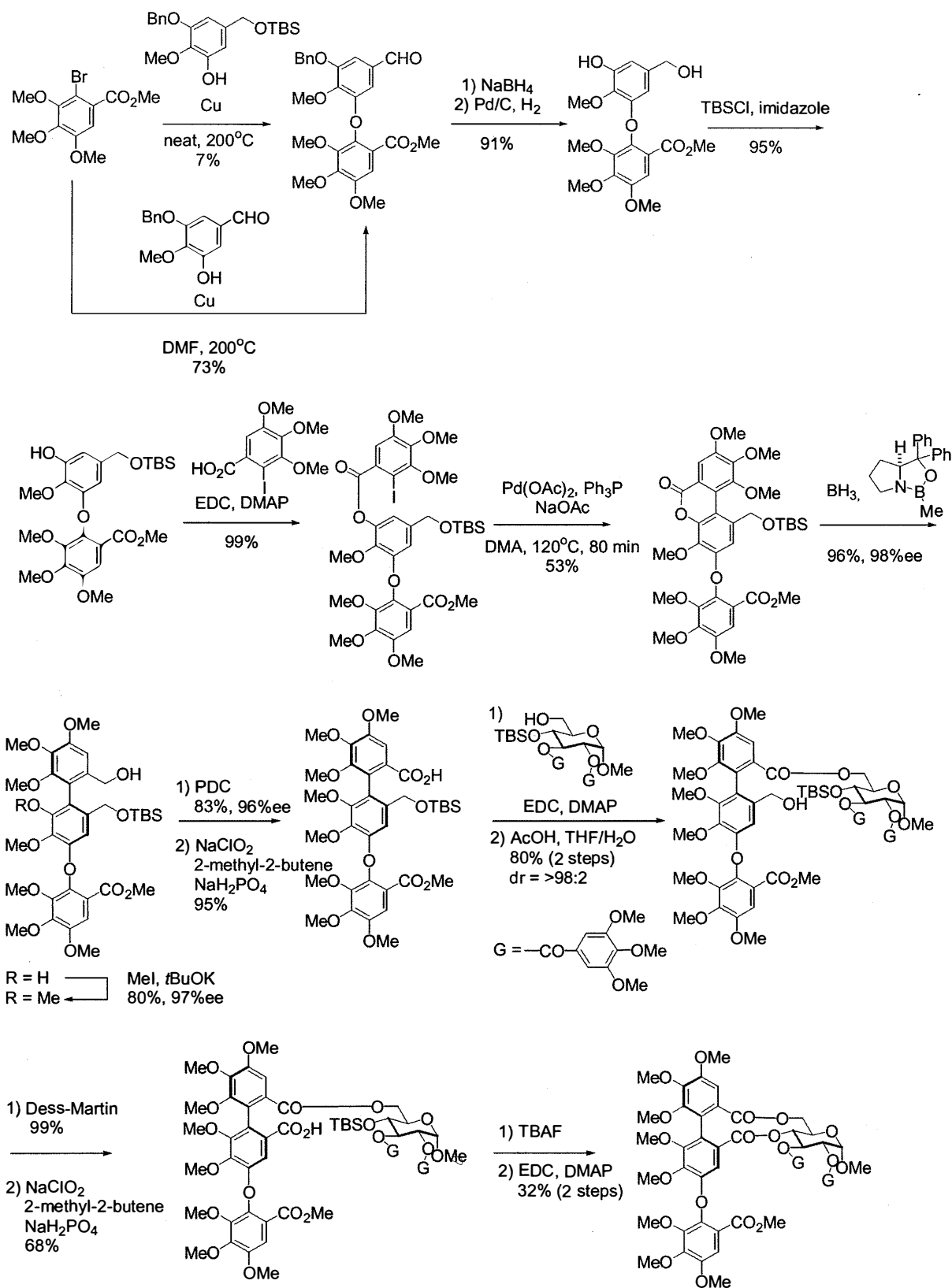
Isorugosin B を合成するためには、valonate 部分と糖誘導体との位置選択的縮合反応を経由しなければならない。従って、Scheme 1 で示した (S)-trimethyl octa-O-methylvalonate 中の三か所のメチルエステル基をそれぞれ区別する必要がある。そこで、Scheme 2 のように valoneoyl 基の合成法を改良し、複数あるエステル部分をカルボン酸、シリルエーテル、およびメチルエステルとして合成した。

この際、ビアリアルエーテル部位の合成では、ブロモ化された没食子酸を用いる Ullmann 縮合反応が有効であったが、用いる基質によって大きく反応性が異なることが観察された。この事実は、新たなビアリアルエーテル分子の合成法の開発にヒントを与えるものとして注目すべき結果である。

調製されたビアリアルエーテル体は、数工程にわたる官能基変換を経てフェニルベンゾエート誘導体へと導かれた。パラジウム触媒による分子内ビアリアルカップリング反応とそれに続く立体選択的ラクトン開環反応は円滑に進行し、光学活性 valoneic acid 誘導体が合成された。

一方、糖部分は、グルコースより 4,6 位が無保護の化合物へと誘導されたものを用意した。この化合物と、先に合成した光学活性 valoneic acid 誘導体とを段階的に縮合して、最終的に isorugosin B の全メチル体を合成することに成功した。

## Scheme 2. Synthesis of all-methylated isorugosin B



(3) プロジェクト成果

本成果の一部は、原著論文として学術誌へ発表した。

“Syntheses of All-Methylated Ellagitannin, Isorugosin B and Rugosin B”

K. Shioe, Y. Sahara, Y. Horino, T. Harayama, Y. Takeuchi, H. Abe

*Tetrahedron*, **67**, 1960-1970 (2011).

(4) プロジェクト成果の応用等

本研究の結果は、複雑な構造を有するポリフェノール性天然有機分子の合成の基礎となる知見を多く含んでおり、今後、様々な生物活性化合物の合成に応用可能と考えられる。

(5) 利用設備

600 MHz NMR装置      計 10 時間程度使用。